

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 231/14, A61K 31/415		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/19063		
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01847		(43) Date de publication internationale: 29 mai 1997 (29.05.97)			
(22) Date de dépôt international: 21 novembre 1996 (21.11.96)					
(30) Données relatives à la priorité: 95/13956 23 novembre 1995 (23.11.95) FR					
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques-Brel, F-34070 Montpellier (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). MARTINEZ, Serge [FR/FR]; 17, avenue d'Assas, F-34000 Montpellier (FR). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardiès, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>			
(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).					
(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES					
(54) Titre: DERIVES DU PYRAZOLE, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT					
(57) Abstract					
<p>Compounds of formula (I), wherein R₁ is fluorine, hydroxy, (C₁₋₅) alkoxy, (C₁₋₅) alkylthio, hydroxy(C₁₋₅)alkoxy, a -NR₁₀R₁₁ group, cyano, (C₁₋₅) alkylsulphonyl or (C₁₋₅) alkylsulphiny; R₂ and R₃ are each (C₁₋₄) alkyl or, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic radical optionally substituted one or more times by (C₁₋₃) alkyl or (C₁₋₃) alkoxy; each of R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ is independently hydrogen, halogen or trifluoromethyl, and when R₁ is fluorine, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and/or R₉ may also be fluoromethyl; with the proviso that at least one of substituents R₄ or R₇ is other than hydrogen; each of R₁₀ and R₁₁ is independently hydrogen or (C₁₋₅) alkyl, or R₁₀ and R₁₁, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic radical selected from pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl or piperazin-1-yl optionally substituted by (C₁₋₄) alkyl; a method for preparing same, and pharmaceutical compositions containing said compounds, are disclosed. Said compounds have very high affinity for central cannabinoid receptors.</p>					
<p style="text-align: right;">(I)</p>					

(57) Abrégé

La présente invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle: R₁ représente un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle, un (C₁-C₅)alkylsulfinyle; R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chainons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy; R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle; et à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène; R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle; un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Ces composés ont une très bonne affinité pour les récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettone	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DERIVES DU PYRAZOLE, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrazole et leurs sels, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les contenant.

5 De nombreux dérivés du pyrazole ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendentiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides; EP-A-430186 et JP-A-3031840 revendentiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

10 Les demandes de brevet EP-A-576 357 et EP-A-658 546 décrivent des dérivés du pyrazole présentant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. Plus particulièrement, la demande de brevet EP-A-656 354 revendique le N-pipéridino-5-(4-chlorophénol)-1-(2,4-dichlorophénol)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou SR 141 716 et ses sels pharmaceutiquement acceptables qui présentent une très bonne affinité pour les récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

15 On a maintenant trouvé de nouveaux dérivés du pyrazole-3-carboxamide qui possèdent une très bonne affinité pour les récepteurs centraux des cannabinoïdes et sont utiles dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

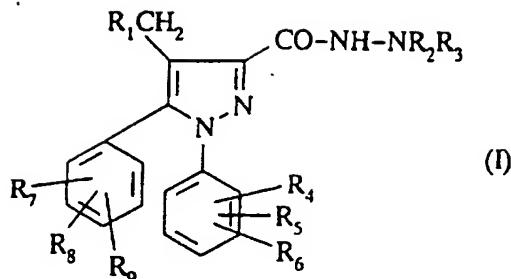
20 Ces composés peuvent également être utilisés comme outils pharmacologiques, chez l'animal ou chez l'homme, pour la détection et le marquage des récepteurs centraux aux cannabinoïdes.

Le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

25 Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

30 La caractérisation des récepteurs au niveau central a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques des récepteurs aux cannabinoïdes tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle, un (C₁-C₅)alkylsulfinyle ;
- R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; et à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ; ainsi que leurs sels et leurs solvates.

25 Par (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₅)alkyle, (C₁-C₅)alcoxy, (C₁-C₅)alkylthio, on entend des radicaux alkyles ou respectivement des radicaux alcoxy ou alkylthio en C₁-C₃ ou C₁-C₅ droits ou ramifiés.

Par halogène, on entend chlore, fluor, brome ou iodé, préférentiellement le chlore.

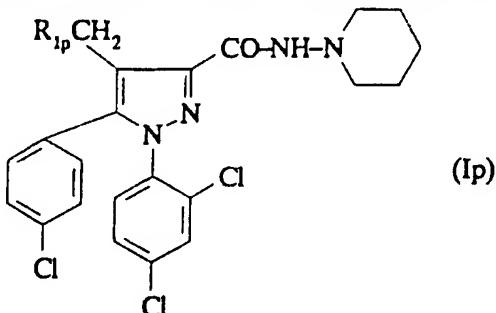
30 Par radical hétérocyclique saturé ou insaturé de 5 ou 10 chaînons, on entend un radical hétérocyclique non aromatique mono, di ou tricyclique, condensé ou ponté. Ces radicaux comprennent en particulier les radicaux suivants : pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, hexahydroazépin-1-yle, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-èn-2-yle, 2-azaadamant-2-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yle, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yle.

35 Les sels du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate,

l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, l'oxalate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate.

Avantageusement, la présente invention a pour objet les composés de formule :

5



10

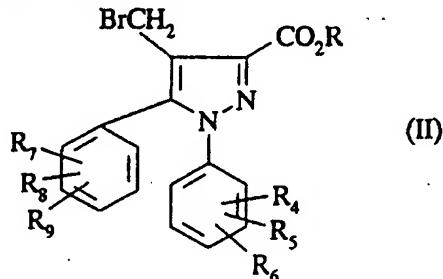
dans laquelle R_{1p} représente un fluor, un méthoxy ou un méthylthio, ainsi que leurs sels et leurs solvates.

15

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I) ci-dessus, de leurs sels et de leurs solvates ; ce procédé appelé Procédé 1 est caractérisé en ce que :

a) on traite un ester bromé de formule :

20



25

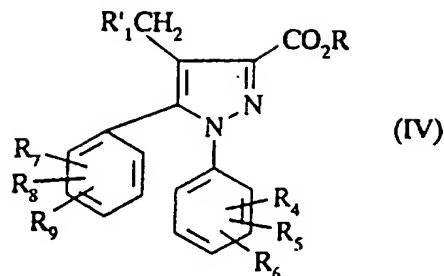
dans laquelle R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 sont tels que définis ci-dessus et R représente un (C_1-C_4)alkyle, par un composé de formule : $R'_1 A$ (III) dans laquelle R'_1 représente R_1 tel que défini pour (I) ou un précurseur de R_1 et A représente un hydrogène ou un cation ;

30

b1) dans l'ester ainsi obtenu, on transforme éventuellement R'_1 en R_1 ;

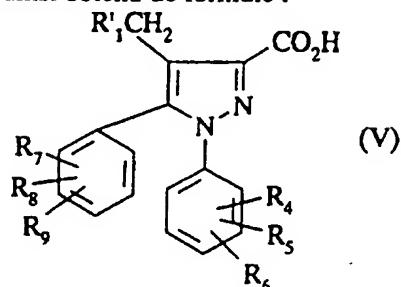
b2) on saponifie l'ester ainsi obtenu à l'étape a) ou à l'étape b1), de formule :

5



c) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :

10



15

ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule : $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}_2\text{R}_3$

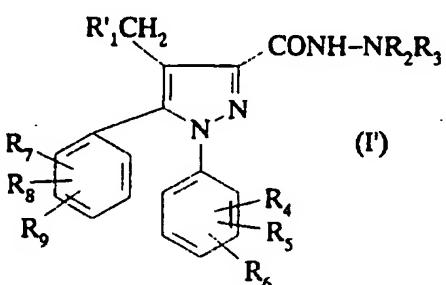
(VI) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) ;

20

d1) dans le composé ainsi obtenu, on transforme éventuellement R'_1 en R_1 ;

25

d2) éventuellement, on transforme le composé obtenu à l'étape c) ou l'étape d1) de formule :



en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

30

Par précurseur de R_1 , on entend un groupe qui peut être transformé en R_1 dans une étape ultérieure. Cette transformation peut être réalisée sur l'ester de formule (IV) obtenu à l'étape a) ou sur le composé de formule (I') obtenu à l'étape c).

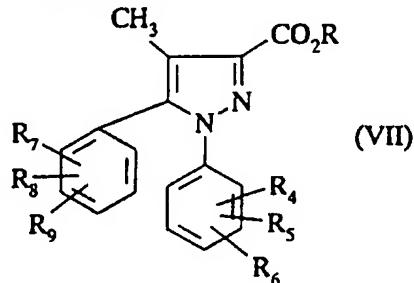
35

Ainsi selon une variante du procédé, appelée procédé 2, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_1 = \text{R}_{1a}$ et représente un groupe choisi parmi un fluor, un (C_1-C_5)alcoxy, un (C_1-C_5)alkylthio, un hydroxy(C_1-C_5)alcoxy, un cyano, un groupe $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} sont tels que définis ci-dessus, à partir d'un composé de formule (I') dans laquelle $\text{R}'_1 = \text{OH}$.

Les esters bromés de formule (II) sont décrits dans la demande de brevet européenne EP-A-658 546. Ils sont préparés par action de la N-bromosuccinimide dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone, en présence de peroxyde de benzoyle sur un composé de formule :

5

10



La préparation des composés de formule (VII) est également décrite dans la demande de brevet EP-A-658 546.

15

Les hydrazines $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}_2\text{R}_3$ sont connues ou préparées par des méthodes connues.

20

Par exemple, on peut les obtenir selon le procédé décrit dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423, qui consiste en la réduction d'un dérivé nitroso de formule : $\text{ON}-\text{NR}_2\text{R}_3$ (VIII) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus pour (I), par un hydrure tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium. Le dérivé nitroso (VIII) s'obtient par réaction d'un composé de formule : HNR_2R_3 (IX) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus pour (I), avec le nitrite de sodium en solution aqueuse en présence d'un acide tel que l'acide acétique.

25

La 1-aminopipéridine est commerciale.

25

Le 2-amino-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène se prépare selon Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Le 2-amino-2-azaadamantane se prépare à partir du 2-azaadamantane, via le dérivé nitroso. Le 2-azaadamantane se prépare selon J. Org. Chem., 1981, 46, 4953.

30

Dans la définition de A, par cation, on entend un cation de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou un groupe ammonium quaternaire tel que le tétraéthylammonium.

35

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (V) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C_1-C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou le tétrachlorure de silicium (Synth. Commun., 1986, 16, 1261).

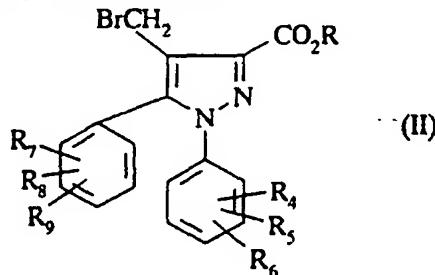
Ainsi dans le procédé selon l'invention, à l'étape c) on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (V), avec une hydrazine $H_2N-NR_2R_3$ (VI), dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Une variante au mode opératoire de l'étape c) consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (V) par réaction du chloroformate d'éthyle avec l'acide de formule (V), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec l'hydrazine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel $R_1 = OH$, on utilise comme réactif R'_1A (III) un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux tel que la soude ou la potasse, on obtient alors directement l'acide de formule (V).

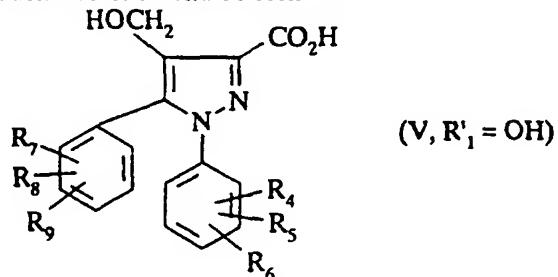
Ainsi le procédé 2 selon l'invention est caractérisé en ce que :

c) on traite un ester bromé de formule :



dans laquelle R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R sont tels que définis ci-dessus par un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux ;

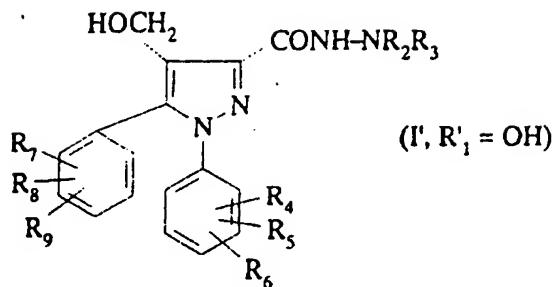
f) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule $H_2N-NR_2R_3$ (VI) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) ;

g) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

5

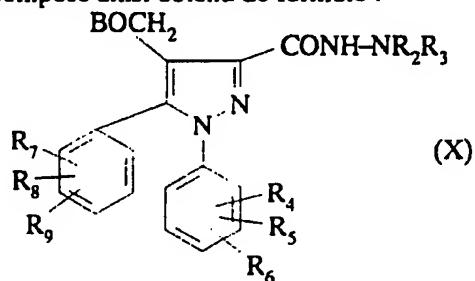


10

par un composé de formule Hal-B dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore et B représente un radical mésyle, tosyle ou trifluorométhanesulfonyle ;

h) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

15

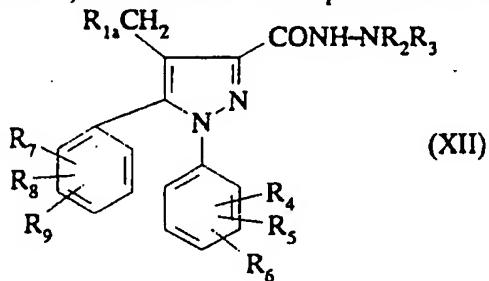


20

par un composé de formule R_{1a} A (XI) dans laquelle R_{1a} est tel que défini ci-dessus et A représente un hydrogène ou un cation ;

i) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :

25



en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

30

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ est un (C₁-C₅)alcoxy, on utilise comme réactif de formule (III) ou (XI), un alcool en (C₁-C₅) en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydrure métallique comme l'hydrure de sodium ou de potassium. Selon les valeurs de R₁ et R on obtient à l'étape a) du procédé 1 un mélange d'esters qui est saponifié à l'étape b2) pour donner l'acide de formule (V).

35

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ est un (C₁-C₅)alkylthio, on utilise comme réactif de formule (III) ou (XI) un thioalcool en (C₁-

C₅) en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydrure métallique comme l'hydrure de sodium ou de potassium.

Le cas échéant, on peut transformer l'ester de formule (IV) obtenu à l'étape a) ou respectivement le composé de formule (XII) obtenu à l'étape h) dans lequel R'₁ ou respectivement R'_{1a} est un (C₁-C₅)alkylthio par action d'un agent oxydant tel que l'eau oxygénée ou l'acide *metachloroperbenzoïque* pour obtenir un composé de formule (IV) ou respectivement de formule (I) dans lequel R₁ représente un (C₁-C₅)alkylsulfonyle ou un (C₁-C₅)alkylsulfinyle.

Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel R₁ est un cyano, on peut utiliser comme réactif de formule (III) ou (XI), un cyanure métallique tel que le cyanure de sodium ou un cyanure d'ammonium quaternaire, par exemple le cyanure de tétraéthylammonium ; dans ce dernier cas la réaction de substitution nucléophile de l'étape a) ou de l'étape h) est réalisée en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ est le fluor, on peut utiliser comme réactif de formule (III) ou (XI) un agent de fluorination ; comme agent de fluorination, on peut citer un fluorure d'ammonium quaternaire tel que le fluorure de tétrabutylammonium ; un fluorure métallique, par exemple le fluorure de potassium utilisé en présence d'une base faible comme le carbonate de potassium et d'un agent complexant comme le Kryptofix® ; un complexe d'acide fluorhydrique, par exemple un complexe (HF)_n-amine tertiaire avec n = 1, 2, 3, tel que (HF)₃-N(C₂H₅)₃. Préférentiellement, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R₁ = F à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle R₁ = OH par fluorination : on peut soit réaliser une fluorination directe, par exemple avec le trifluorure de diéthylaminosulfure, soit, selon le procédé 2, préparer de façon intermédiaire un composé de formule (X) puis effectuer la fluorination par un agent tel qu'un agent de fluorination décrit ci-dessus.

Plus particulièrement, on préfère préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ = F par le procédé 1 à partir d'un ester de formule (II) et en utilisant comme composé de formule (III) le fluorure de potassium (R'₁A = KF) en présence d'un agent complexant comme le Kryptofix®.

De façon particulière, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R₁ représente un fluor et R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ représente un fluorométhyle en utilisant comme produit de départ un composé de formule (II) dans laquelle R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ représente un bromométhyle. La fluorination effectuée selon l'un des procédés décrits ci-dessus permet de transformer R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ en fluorométhyle. Le composé de départ (II) est préparé par action de la N-

bromosuccinimide sur un composé de formule (VII) dans laquelle R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ représente un méthyle.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ est un groupe -NR₁₀R₁₁ on peut faire réagir à l'étape a) une amine de formule : HNR₁₀R₁₁ (III). Préférentiellement, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R₁ = NR₁₀R₁₁ selon le procédé 2 à partir d'un composé de formule (I') dans laquelle R'₁ = OH par transformation intermédiaire de l'alcool en mésyloxy, en tosyloxy ou en trifluorométhanesulfonyloxy puis action d'une amine HNR₁₀R₁₁, en présence d'une base non nucléophile telle qu'un hydrure métallique, comme l'hydrure de sodium.

Le composé de formule (I) obtenu par le procédé selon l'invention est isolé, sous forme d'une base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

Le composé de formule (I) peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate ; dans ce cas, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée dans un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphtalènesulfonate.

Lorsque le composé (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes centraux, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605–613.

Plus particulièrement, les composés de la présente invention, tel quel ou sous forme d'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes centraux, ayant un Ki compris entre 1 et 100 nM. Ils sont entre 100 et 1000 fois plus actifs sur les récepteurs centraux que sur les récepteurs périphériques, sont actifs par voie orale et passent la barrière hématoencéphalique.

La bonne pénétration des composés de la présente invention dans le système nerveux central a été mise en évidence par les expériences de liaison ex-vivo au [³H]-CP55940 dans les conditions décrites par M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1995, 56, 1941–1947.

D'autre part leur nature antagoniste a été démontrée par les résultats dans les modèles de l'inhibition de l'adenylyl cyclase et de la contraction du vas deferens de souris comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 350, 240-244.

5 Grâce à leurs remarquables propriétés, notamment à leur grande affinité, à leur sélectivité pour le récepteur central et à leur capacité à pénétrer la barrière hématoencéphalique, les composés (I), tels quels ou éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables ou de solvates, peuvent être utilisés comme principes actifs de médicaments destinés à combattre les maladies du système nerveux central des mammifères.

10 La toxicité des composés (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles thymiques, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, du vomissement, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

15 20 Les composés (I) selon l'invention peuvent également être utilisés en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit notamment en tant qu'anorexiène, pour le traitement de la schizophrénie, des troubles délirants, des troubles psychotiques en général, ainsi que des troubles liés à l'utilisation de substances psychotiques. De plus, les composés (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicament pour la chimiothérapie anticancéreuse.

25 30 De plus, les composés (I) selon l'invention, tels quels ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs centraux aux cannabinoïdes. En particulier les composés de formule (I) dans laquelle R₁ est un atome de fluor radioactif tel que ¹⁸F peuvent être utilisés dans des études de tomographie par émission de positon afin de visualiser *in vivo* la localisation et la densité des récepteurs aux cannabinoïdes centraux et d'étudier la pharmacocinétique et la biodistribution d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux.

35 D'autre part les composés de formule (I) contenant un groupe OH tel que ceux comprenant un groupe R₁ = OH ou R₁ = hydroxy(C₁-C₅)alcoxy peuvent servir d'intermédiaires pour la préparation de ligands irréversibles comprenant des groupes photoactivables ou des groupes électrophiles tels que par exemple un azido, un isothiocyanato, un haloacétamido, un accepteur de Michaël ou un ester d'aldol. Ces

ligands irréversibles peuvent être utilisés pour isoler, purifier et caractériser les récepteurs aux cannabinoïdes, et identifier leur site actif.

Les composés de formule (I) contenant un groupe OH tel que ceux comprenant un groupe $R_1 = OH$ ou $R_1 = hydroxy(C_1-C_5)alcoxy$ peuvent également servir d'intermédiaires pour la préparation de ligands des récepteurs aux cannabinoïdes centraux contenant un groupement détectable par des méthodes immunochimiques, tel que par exemple le groupe biotinyl. Ces ligands peuvent être utilisés pour la détection, la caractérisation et la purification des récepteurs aux cannabinoïdes centraux.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration topique, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

5 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

10 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

15 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 15 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

25 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

30 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol.

35 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

 Pour l'administration locale, on peut utiliser des gels, des pommades ou des crèmes.

 Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminé ou réservoirs dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

35 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

5 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, sont mesurés en tube capillaire avec un appareil de Tottoli.

Les spectres de RMN sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO.

Dans les préparations et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées:

THF : tétrahydrofurane

CCl₄ : tétrachlorure de carbone

15 Ether : éther diéthylique

(iPr)₂O : Ether iso : éther diisopropylique

EtOH : éthanol

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

20 DCM: dichlorométhane

NaOH : soude

NaHCO₃ : carbonate acide de sodium

NH₄Cl : chlorure d'ammonium

NaH : hydrure de sodium

25 MgSO₄ : sulfate de magnésium

KOH : potasse

Kryptofix® : 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1, 10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane

AcOH : acide acétique

HCl : acide chlorhydrique

30 H₂SO₄ : acide sulfurique

NaCl : chlorure de sodium

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol N-oxotris(diméthylamino)

phosphonium

TA : température ambiante

35 F : point de fusion

TFA : acide trifluoroacétique

Pour l'interprétation des spectres RMN on utilise les abréviations suivantes :

s : singulet

s.e. : singulet élargi

d : doublet

5 d. de d. : doublet de doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet ou massif.

PREPARATION 1 :

10 Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

15 19,54 g d'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique sont dissous dans 350 ml de MeOH, on ajoute 0,97 g d'acide *para*-toluènesulfonique puis on chauffe à reflux pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans AcOEt, lavé par une solution saturée de NaHCO₃, puis par une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO₄, filtre l'insoluble puis concentre à sec pour obtenir 18,53 g du composé attendu, F = 133°C.

20 B) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

25 A une solution de 9 g du composé de l'étape précédente dans 110 ml de CCl₄, on ajoute 4,05 g de N-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle et on chauffe à reflux pendant 19 heures. La solution est filtrée puis le filtrat est lavé à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, puis séché sur MgSO₄. Après évaporation du solvant, la mousse obtenue est reprise à TA par (iPr)₂O et séchée sous vide. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans (iPr)₂O pour donner 5,96 g du composé attendu, F = 145°C.

PREPARATION 2

30 Acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-hydroxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

35 On place 2 g du composé de la PREPARATION 1 dans 30 ml de THF, on ajoute 30 ml de NaOH à 5 % puis on chauffe à reflux pendant 17 heures. Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel dans 200 ml d'HCl à 5 %, à 0°C, extrait au DCM, lave par une solution saturée de NaCl puis sèche sur MgSO₄. On obtient 1,79 g du produit attendu (solide amorphe).

PREPARATION 3

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylique.

A) 5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylate de 2-hydroxyéthyle.

On place 2 g du composé de la PREPARATION 1 dans 80 ml de THF et l'on ajoute sous azote, à 0°C, 1,2 ml d'éthylèneglycol et 201 mg de NaH en 2 fois. On laisse revenir à TA puis on chauffe à reflux pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, on reprend par une solution saturée de NH₄Cl, extrait par AcOEt, lave à l'eau et sèche sur MgSO₄. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par MeOH/DCM (1/99 à 2/98 ; v/v). On obtient 640 mg du produit attendu.

B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl) pyrazole-3-carboxylique.

On place 670 mg du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH puis on ajoute 0,19 g de potasse dans 18 ml d'eau et on porte à reflux pendant 5 heures. Après retour du milieu réactionnel à TA, on ajoute 100 ml d'HCl à 5 %. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner 420 mg du composé attendu, F = 182°C.

PREPARATION 4

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

On place 1,09 g du composé de la PREPARATION 1 dans 15 ml de THF et l'on ajoute 0,19 g de méthylthiolate de sodium. Après 6 jours sous agitation à TA, on dilue par 50 ml d'eau puis on extrait par AcOEt et lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,90 g du composé attendu (solide amorphe).

B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

Le composé de l'étape précédente (0,90 g) est placé dans 15 ml de MeOH, on ajoute 0,29 g de potasse dans 10 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 100 ml d'eau glacée et acidifié à pH = 2 par addition d'HCl à 5 %. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,78 g du produit attendu (solide amorphe).

PREPARATION 4 bis.

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthio méthyl)pyrazole-3-carboxylique.

On place 0,78 g de l'acide de la PREPARATION 4 dans 15 ml de toluène et l'on ajoute 0,49 ml de chlorure de thionyle puis on chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore le solvant sous vide, reprend le résidu par 30 ml de toluène et évapore à nouveau sous vide (2 fois). On obtient 1 g du produit attendu.

PREPARATION 5

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

On prépare une solution contenant 1 g du composé de la PREPARATION 1 dans 30 ml de MeOH et 0,14 g de méthylate de sodium et on chauffe 18 heures à reflux. On ajoute 0,24 g de potasse dans 5 ml d'eau et chauffe encore 2 heures à reflux. On concentre sous vide, dilue dans 20 ml d'eau et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl à 10 %. Le solide blanc formé est filtré et lavé à l'eau pour donner 0,82 g du produit attendu, F = 95°C.

PREPARATION 5 bis

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxylique.

L'acide de la PREPARATION 5 (0,82 g) est placé dans 30 ml de toluène, on ajoute 0,54 ml de chlorure de thionyle puis on chauffe à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend dans 20 ml de toluène et évapore à sec à nouveau (2 fois). La mousse blanche obtenue est utilisée directement dans une étape ultérieure pour préparer un composé selon l'invention.

PREPARATION 6

Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

On introduit dans un autoclave de 250 ml une solution de 5 g d'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 35 ml de dioxane puis refroidit à -10°C. On ajoute ensuite 2 ml d'H₂SO₄ concentré et 70 ml de 2-méthylpropène refroidi à -10°C, ferme l'autoclave, laisse revenir à TA puis chauffe à 40°C pendant 18 heures sous forte agitation. Après refroidissement à TA, on concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de Na₂CO₃, par une solution saturée de

NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (80/20 ; v/v). On obtient 3,15 g du produit attendu, F = 112°C.

5 B) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 4,28 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 86 ml de CCl₄, on ajoute 1,94 g de N-bromosuccinimide et 10 mg de peroxyde de benzoyle, puis chauffe à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement à TA, on filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,48 g du produit attendu, F = 10 139°C.

PREPARATION 7

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

15 A) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 0,6 g du composé obtenu à la PREPARATION 6 dans 20 ml de DCM on ajoute 0,229 g de cyanure de tétraéthylammonium et chauffe à reflux pendant 5 heures. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution saturée de Na₂CO₃, par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (5/95 ; v/v). On obtient 0,55 g du produit attendu, F = 168°C.

20 B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

On laisse 30 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,55 g du composé obtenu à l'étape précédente et 3 ml de TFA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,341 g du produit attendu.

PREPARATION 7 bis

30 Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxylique.

A un mélange de 0,91 g du composé obtenu à la PREPARATION 7 et 20 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 0,91 ml de chlorure de thionyle puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu au toluène et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,1 g du produit attendu.

PREPARATION 8

Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

5 A une solution de 10,73 g d'ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 200 ml de CCl_4 , on ajoute 4,8 g de N-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 14,13 g du produit attendu.

PREPARATION 9

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)-pyrazole-3-carboxylique.

15 A) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 5 jours une solution de 3 g du composé obtenu à la PREPARATION 8 et 0,68 g de méthylthiolate de sodium dans 40 ml de THF. On hydrolyse par ajout de 50 ml d'eau, concentre sous vide le THF, extrait la phase aqueuse restante au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl , sèche sur MgSO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,51 g du produit attendu.

20 B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxylique.

25 A une solution de 2,51 g du composé obtenu à l'étape précédente, dans 25 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,96 g d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 50 % dans 25 ml de DCM puis chauffe à reflux pendant 16 heures. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de Na_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl , sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 0,68 g du produit attendu.

30 C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)-pyrazole-3-carboxylique.

35 A une solution de 0,65 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH on ajoute une solution de 0,25 g de KOH dans 20 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'une solution à 10 % d'HCl refroidie à 0°C, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 0,68 g du produit attendu.

PREPARATION 9 bis

Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxylique.

5 A une solution de 0,53 g du composé obtenu à la PREPARATION 9 dans 3 ml de toluène, on ajoute 0,5 g de chlorure de thionyle puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu dans 5 ml de toluène et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,53 g du produit attendu.

PREPARATION 10

10 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

15 A une solution de 0,65 g du composé obtenu à la PREPARATION 1 dans 50 ml d'acétonitrile sec on ajoute successivement 0,51 g de Kryptofix® et 0,79 g de fluorure de potassium sec puis chauffe à reflux pendant 1 heure. On concentre sous vide, reprend le résidu par 30 ml d'eau, extrait par 30 ml d'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,57 g du produit attendu sous forme de solide blanc, F = 114°C.

B) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxylique.

20 A une solution de 0,49 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH, on ajoute à TA 10 ml d'une solution à 30 % de NaOH et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 60 ml d'une solution à 2,5 % d'H₂SO₄, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,45 g du produit attendu sous forme de solide blanc, F = 60–80°C.

EXEMPLE 1

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-hydroxyméthylpyrazole-3-carboxamide.

30 On place 1,75 g du composé de la PREPARATION 2 dans 30 ml de DCM et on ajoute successivement 1,53 ml de triéthylamine, 0,50 ml de 1-aminopipéridine puis, à 0°C, 2,33 g de BOP. On laisse sous agitation à 0°C pendant 10 minutes puis à TA pendant 3 heures et demie. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, puis sèche sur MgSO₄. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (20/80 à 40/60 ; v/v). On obtient 800 mg du composé attendu, F = 118°C.

RMN

1,1 à 1,7 ppm : m : 6H

2,7 ppm : t : 4H

4,4 ppm : d : 2H

5 5,15 ppm : t : 1H

7,1 à 7,45 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,5 ppm : d. de d. : 1H

7,7 ppm : m : 2H

9,35 ppm : s : 1H

10 EXEMPLE 2

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-((2-hydroxyéthoxy)méthyl)pyrazole-3-carboxamide.

15 A une solution de 420 mg du composé de la PREPARATION 3 dans 20 ml de DCM, on ajoute successivement 0,33 ml de triéthylamine, 0,11 ml de 1-aminopipéridine, puis, à 0°C, 0,50 g de BOP. On laisse sous agitation 10 minutes à 0°C puis 3 heures à TA. On reprend par 120 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, le résidu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (20/80 à 40/60 ; v/v). On obtient 210 mg du composé attendu, F = 194°C.

20 RMN

1,2 à 1,7 ppm : m : 6H

2,75 ppm : t : 4H

3,45 ppm : m : 4H

4,4 à 4,7 ppm : m : 3H

25 7,2 à 7,5 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,6 ppm : d. de d. : 1H

7,7 à 7,8 ppm : m : 2H

9,35 ppm : s : 1H

EXEMPLE 3

30 N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-fluorométhylpyrazole-3-carboxamide.

Une solution de 600 mg du composé de l'EXEMPLE 1 dans 24 ml de DCM est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,19 ml de trifluorure de diéthylaminosulfure dans 24 ml de DCM à -78°C, sous azote. On laisse revenir lentement à 0°C puis agite le mélange une heure à 0°C. Le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée de NaHCO₃, puis on extrait au DCM, lave par une solution saturée de NaCl et

sèche sur MgSO₄. Le résidu est chromatographié sur silice fine en éluant par AcOEt/toluène (5/95 à 40/60 ; v/v). On obtient 250 mg du produit attendu, F = 184°C.

RMN

1,3 à 1,8 ppm : m : 6H

5 2,85 ppm : t : 4H

5,6 ppm : d : 2H

7,3 à 7,6 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,7 ppm : d. de d. : 1H

7,85 ppm d : 1H

10 7,95 ppm : d : 1H

9,25 ppm : s : 1H

On peut également préparer ce composé en suivant le mode opératoire décrit ci-dessous.

A une solution de 0,065 g du composé obtenu à la PREPARATION 10 dans 3 ml de toluène, on ajoute à TA 0,036 ml de chlorure de thionyle puis place le mélange réactionnel dans un bain d'huile à 70°C et chauffe progressivement à 120°C. Après 5 minutes, on fait barbotter de l'azote dans le mélange réactionnel par intermittence et poursuit le chauffage pendant 10 minutes. On refroidit le mélange réactionnel à TA et concentre sous vide. On dissout le résidu dans 5 ml de DCM et ajoute cette solution à une solution de 0,021 ml de 1-aminopipéridine et 0,054 ml de triéthylamine dans 5 ml de DCM refroidie à 0°C. Après 30 minutes sous agitation à TA, on verse le mélange réactionnel dans une solution à 2,5 % d'H₂SO₄, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,07 g du produit attendu.

25 EXEMPLE 4

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylthiométhyl)pyrazole-3-carboxamide.

On place 1 g du composé de la PREPARATION 4 bis dans 15 ml de DCM et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 0,23 ml de 1-aminopipéridine et 0,29 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM. Après 16 heures sous agitation à TA, on verse dans 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Le produit obtenu cristallise dans le mélange (iPr)₂O/DCM. On obtient 0,67 g du produit attendu, F = 183°C.

30 RMN

35 1,1 à 1,7 ppm : m : 6H

1,8 ppm : s : 3H

2,7 ppm : t : 4H
3,8 ppm : s : 2H
7,1 à 7,4 ppm : système AA'-BB' : 4H
7,5 ppm : d : 1H
5 7,65 ppm : s : 1H
7,7 ppm : d : 1H
9,15 ppm : s : 1H

EXEMPLE 5

10 Chlorhydrate de N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthoxyméthylpyrazole-3-carboxamide.

On place le produit obtenu à la PREPARATION 5 bis dans 10 ml de DCM et on l'ajoute goutte à goutte à une solution refroidie à 0°C de 0,24 ml de 1-aminopipéridine et 0,33 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM. On laisse 16 heures sous agitation à TA puis on extrait au DCM et lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Pour préparer le sel, le produit obtenu est dissous dans l'éther et additionné d'éther chlorhydrique. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans le mélange MeOH/Et₂O. On obtient 0,16 g du produit attendu, F = 198°C.

RMN

20 1,3 à 1,9 ppm : s : 6H
3,25 ppm : t : 4H
3,2 ppm : s : 3H
4,45 ppm : s : 2H
5,9 ppm : s.e. : 1H
7,2 à 7,5 ppm système AA'-BB' : 4H
25 7,6 ppm : d. de d. : 1H
7,7 à 7,9 ppm : m : 2H
10,85 ppm : s.e. : 1H

EXEMPLE 6

30 N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-cyanométhylpyrazole-3-carboxamide.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 1,1 g du composé obtenu à la PREPARATION 7 bis, 0,3 ml de 1-aminopipéridine et 0,39 ml de triéthylamine dans 15 ml de DCM. On concentre sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice, en éluant par le mélange toluène/AcOEt (95/5 ; v/v) puis (90/10 ; v/v). On obtient 0,066 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 123°C.

RMN

1,2 à 1,8 ppm : m : 6H

2,8 ppm : t : 4H

5 4,05 ppm : s : 2H

7,2 à 7,5 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,6 ppm : d de d : 1H

7,8 ppm : d : 1H

7,85 ppm : d : 1H

10 9,45 ppm : s : 1H

EXEMPLE 7

N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-(méthylsulfonylméthyl)pyrazole-3-carboxamide.

On refroidit à 0°C une solution de 0,14 g de 1-aminopipéridine et 1,3 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,53 g du composé obtenu à la PREPARATION 9 bis et laisse 3 heures sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 0,38 g du produit attendu, F = 171°C.

RMN

1,2 à 1,8 ppm : m : 6H

2,85 ppm : t : 4H

2,9 ppm : s : 3H

25 4,7 ppm : s : 2H

7,4 à 7,6 ppm : système AA'-BB' : 4H

7,65 ppm : d de d : 1H

7,85 ppm : d : 1H

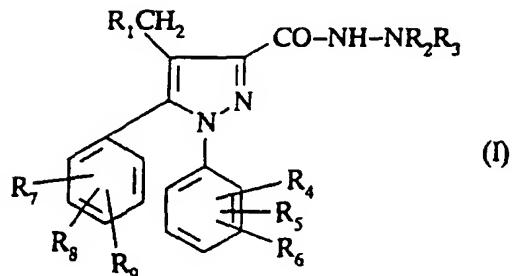
7,9 ppm : d : 1H

30 9,45 ppm : s : 1H

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :

5



10

dans laquelle :

15

- R₁ représente un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle, un (C₁-C₅)alkylsulfinyle ;

20

- R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chainons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;

25

- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; et à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;

30

- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;

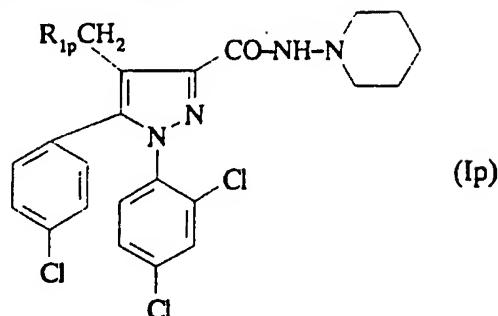
ainsi que ses sels et leurs solvates.

35

35

2. Composé selon la revendication 1 de formule :

5



10

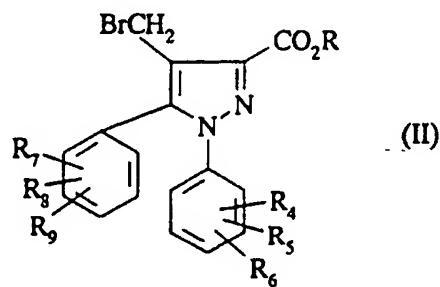
dans laquelle R_{1p} représente un fluor, un méthoxy ou un méthylthio, ainsi que ses sels et leurs solvates.

15

3. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce que :

a) on traite un ester bromé de formule :

20



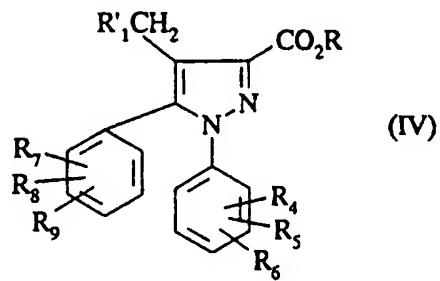
25

dans laquelle R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et R représente un (C_1-C_4)alkyle, par un composé de formule : $R'_1 A$ (III) dans laquelle R'_1 représente R_1 tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ou un précurseur de R_1 et A représente un hydrogène ou un cation ;

b₁) dans l'ester ainsi obtenu, on transforme éventuellement R'_1 en R_1 ;

b₂) on saponifie l'ester obtenu à l'étape a) ou à l'étape b₁), de formule :

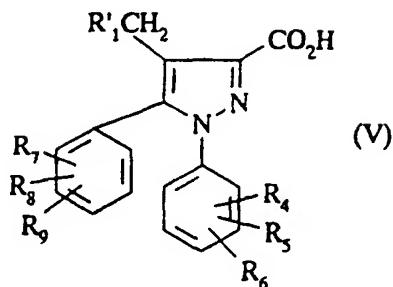
30



35

c) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :

5



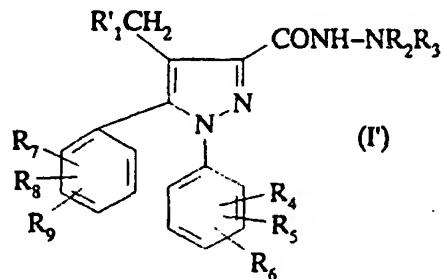
10

ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule : $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}_2\text{R}_3$ (VI) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

15

d₁) dans le composé ainsi obtenu, on transforme éventuellement R'_1 en R_1 ; et
d₂) éventuellement, on transforme le composé obtenu à l'étape c) ou l'étape d₁) de formule :

20



25

en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

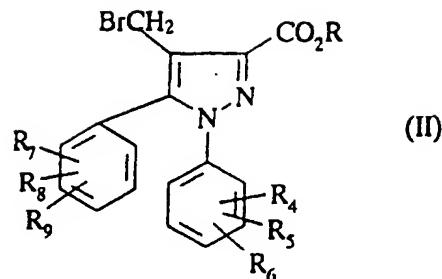
4. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle $\text{R}_1 = \text{R}_{1a}$ et représente un groupe choisi parmi un fluor, un (C_1-C_5)alcoxy, un (C_1-C_5)alkylthio, un hydroxy(C_1-C_5)alcoxy, un cyano ou un groupe $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ dans lequel R_{10} et R_{11} sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

30

a) on traite un ester bromé de formule :

35

5



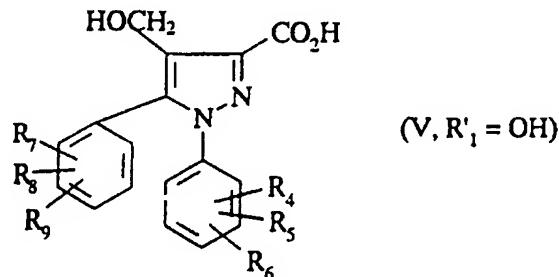
(II)

10

dans laquelle R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 et R sont tels que définis dans la revendication 3 par un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux ;

b) on traite l'acide ainsi obtenu de formule :

15

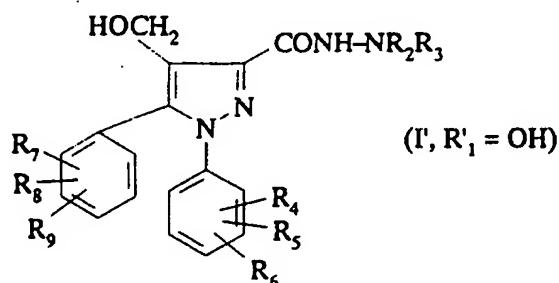
(V, $\text{R}'_1 = \text{OH}$)

20

ou un dérivé fonctionnel de cet acide, avec une hydrazine de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{NR}_2\text{R}_3$ (VI) dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

c) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

25

(I', $\text{R}'_1 = \text{OH}$)

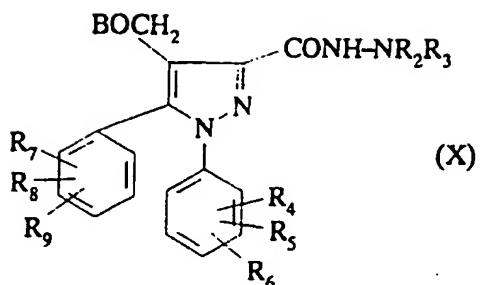
30

par un composé de formule Hal-B dans laquelle Hal représente un halogène et B représente un radical mésyle, tosyle ou trifluorométhanesulfonyle ;

d) on traite le composé ainsi obtenu de formule :

35

5

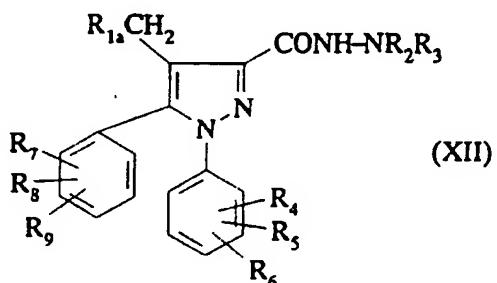


10

par un composé de formule $R_{1a}A$ (XI) dans laquelle R_{1a} est tel que défini ci-dessus et A représente un hydrogène ou un cation ; et

e) éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :

15



25

5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 ou 2.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, contenant 0,5 à 1000 mg de principe actif.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, contenant 2 à 200 mg de principe actif.

9. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, tel quel ou sous forme radiomarquée, comme outil pharmacologique.

10. Utilisation selon la revendication 9 d'un composé de formule (I), dans laquelle R_1 est ^{18}F .

11. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 ou 2, de formule (I), dans laquelle R_1 est un hydroxy ou hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, pour la préparation de ligands permettant d'isoler, purifier et caractériser les récepteurs aux cannabinoïdes.

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No
PCT/FR 96/01847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D231/14 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI) 29 December 1993 cited in the application see claims; examples 153-158 ---	1,5
Y	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 cited in the application see the whole document ---	1,5
Y	EP 0 658 546 A (SANOFI) 21 June 1995 cited in the application see the whole document ---	1,5
A	EP 0 477 049 A (SANOFI) 25 March 1992 see abstract; examples 109-111 ---	1,5
A	EP 0 647 629 A (SANOFI) 12 April 1995 see abstract ---	1,5
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

5 February 1997

20.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk.
Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (- 31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/01847

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 449 350 A (G.N. WALKER) 10 June 1969 see abstract -----	1,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intell. nat Application No
PCT/FR 96/01847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-576357	29-12-93	FR-A-	2692575	24-12-93
		AU-A-	4143893	06-01-94
		BR-A-	9302435	11-01-94
		CA-A-	2098944	24-12-93
		CZ-A-	9301172	16-03-94
		HU-A-	64526	28-01-94
		JP-A-	6073014	15-03-94
		NO-A-	932296	27-12-93
		NZ-A-	247961	28-08-95
		SK-A-	65493	02-02-94
		ZA-A-	9304511	22-02-94
<hr/>				
EP-A-656354	07-06-95	FR-A-	2713224	09-06-95
		FR-A-	2713225	09-06-95
		AU-A-	7899994	15-06-95
		CA-A-	2136893	21-06-95
		CN-A-	1110968	01-11-95
		CZ-A-	9403016	14-06-95
		FI-A-	945690	03-06-95
		HU-A-	71498	28-11-95
		JP-A-	7309841	28-11-95
		NO-A-	944625	06-06-95
		NZ-A-	270025	26-09-95
		PL-A-	306067	12-06-95
		ZA-A-	9409342	09-10-95
<hr/>				
EP-A-658546	21-06-95	FR-A-	2714057	23-06-95
		JP-A-	7324076	12-12-95
		US-A-	5462960	31-10-95
<hr/>				
EP-A-477049	25-03-92	FR-A-	2665898	21-02-92
		AU-B-	646683	03-03-94
		AU-A-	8259691	27-02-92
		CA-A-	2049514	21-02-92
		HU-A-	9500632	28-11-95
		IL-A-	99225	31-10-95
		JP-A-	4244065	01-09-92
		LT-A,B	656	31-01-95
		LV-B-	10434	20-10-95
		PL-B-	169085	31-05-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/FR 96/01847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-477049		US-A-	5420141	30-05-95

EP-A-647629	12-04-95	FR-A-	2711140	21-04-95
		AU-A-	7575394	04-05-95
		CA-A-	2117821	13-04-95
		CN-A-	1108651	20-09-95
		FI-A-	944770	13-04-95
		HU-A-	70048	28-09-95
		JP-A-	7278114	24-10-95
		NO-A-	943837	18-04-95
		NZ-A-	264661	27-08-96
		US-A-	5502059	26-03-96
		US-A-	5585497	17-12-96
		US-A-	5523455	04-06-96
		ZA-A-	9407957	22-05-95

US-A-3449350	10-06-69	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/01847

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D231/14 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI) 29 Décembre 1993 cité dans la demande voir revendications; exemples 153-158 ---	1,5
Y	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 Juin 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,5
Y	EP 0 658 546 A (SANOFI) 21 Juin 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1,5
A	EP 0 477 049 A (SANOFI) 25 Mars 1992 voir abrégé; exemples 109-111 ---	1,5
A	EP 0 647 629 A (SANOFI) 12 Avril 1995 voir abrégé ---	1,5
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 5 Février 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 20.02.97
---	--

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk.
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

	Demande Internationale N°
	PCT/FR 96/01847

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	nu. des revendications visées
A	US 3 449 350 A (G.N. WALKER) 10 Juin 1969 voir abrégé -----	1,5
1		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets)

Dem. Internationale N°
PCT/FR 96/01847

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-576357	29-12-93	FR-A- 2692575 AU-A- 4143893 BR-A- 9302435 CA-A- 2098944 CZ-A- 9301172 HU-A- 64526 JP-A- 6073014 NO-A- 932296 NZ-A- 247961 SK-A- 65493 ZA-A- 9304511	24-12-93 06-01-94 11-01-94 24-12-93 16-03-94 28-01-94 15-03-94 27-12-93 28-08-95 02-02-94 22-02-94
EP-A-656354	07-06-95	FR-A- 2713224 FR-A- 2713225 AU-A- 7899994 CA-A- 2136893 CN-A- 1110968 CZ-A- 9403016 FI-A- 945690 HU-A- 71498 JP-A- 7309841 NO-A- 944625 NZ-A- 270025 PL-A- 306067 ZA-A- 9409342	09-06-95 09-06-95 15-06-95 21-06-95 01-11-95 14-06-95 03-06-95 28-11-95 28-11-95 06-06-95 26-09-95 12-06-95 09-10-95
EP-A-658546	21-06-95	FR-A- 2714057 JP-A- 7324076 US-A- 5462960	23-06-95 12-12-95 31-10-95
EP-A-477049	25-03-92	FR-A- 2665898 AU-B- 646683 AU-A- 8259691 CA-A- 2049514 HU-A- 9500632 IL-A- 99225 JP-A- 4244065 LT-A,B- 656 LV-B- 10434 PL-B- 169085	21-02-92 03-03-94 27-02-92 21-02-92 28-11-95 31-10-95 01-09-92 31-01-95 20-10-95 31-05-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/01847

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-477049		US-A- 5420141	30-05-95
EP-A-647629	12-04-95	FR-A- 2711140 AU-A- 7575394 CA-A- 2117821 CN-A- 1108651 FI-A- 944770 HU-A- 70048 JP-A- 7278114 NO-A- 943837 NZ-A- 264661 US-A- 5502059 US-A- 5585497 US-A- 5523455 ZA-A- 9407957	21-04-95 04-05-95 13-04-95 20-09-95 13-04-95 28-09-95 24-10-95 18-04-95 27-08-96 26-03-96 17-12-96 04-06-96 22-05-95
US-A-3449350	10-06-69	AUCUN	



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic uropéen d s brev ts



⑪ Numéro de publication : 0 658 546 A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 94402890.1

⑮ Int. Cl.⁶ : C07D 231/14, C07D 401/12,
A61K 31/415, C07D 403/12,
C07D 453/02

⑭ Date de dépôt : 15.12.94

⑯ Priorité : 17.12.93 FR 9315221

⑰ Mandataire : Gillard, Marie-Louise
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cedex 07 (FR)

⑰ Date de publication de la demande :
21.06.95 Bulletin 95/25

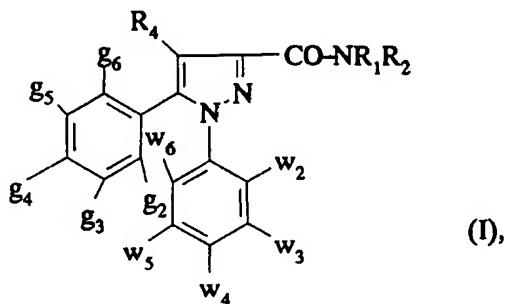
⑲ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GRIE IT LI LU MC
NL PT SE

⑳ Demandeur : SANOFI
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

㉑ Inventeur : Barth, Francis
Apt. B17,
Avenue Favre de Saint Castor
F-34080 Montpellier (FR)
Inventeur : Casellas, Pierre
Rue Carl von Linné N 10
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Congy, Christian
58 Allée de la Marquise
F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)
Inventeur : Martinez, Serge
17 Avenue d'Assas
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Rinaldi, Murielle
2 Rue des Fontardiès
F-34680 Saint Georges d'Orgues (FR)

㉒ Dérivés de 3-pyrazolecarboxamide avec une affinité pour le récepteur des cannabinoïdes.

㉓ La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 3-pyrazolecarboxamide de formule :



dans laquelle :

— g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome d'chlor, de brom ou d'iode, un (C₁-C₃)alkyl, un (C₁-C₃)alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g₄ représente également un groupe phényle ;

— R₄ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ;

— R₁ représente un (C₁-C₆)alkyl ou un hydrogène ;

EP 0 658 546 A1

— R₂ représente -⁺NR₃R₅R₆ ou -NR₅R₆ ;

— R₅ représentent l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyl et R₆ représente l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle, un phényle, un (C₃-C₈)cydoalkyl ou R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C₁-C₆, un benzyle, un phényle, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₆, un halogène ;

— R₃ représente un (C₁-C₆)alkyle ou R₃ forme un pont avec un des atomes du radical hétérocyclique formé par NR₅R₆ ;

à la condition que lorsque R₂ représente NR₅R₆, R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique autre qu'un radical saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C₁-C₃)alkyle, un hydroxyle ou un benzyle ; leurs sels et leurs solvates.

La présente invention concerne également un procédé d'obtention de ces nouveaux dérivés, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 3-pyrazolecarboxamide et leurs sels, un procédé pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les contenant.

De nombreux dérivés du pyrazol ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides, EP-A-430186 et JP-A-03031840 revendiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

On a maintenant trouvé que les dérivés de 3-pyrazolecarboxamide objet de l'invention possèdent une très bonne affinité pour le récepteur des cannabinoïdes et sont utiles dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

Le Δ^9 -THC (Δ^9 -tétrahydrocannabinol) est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., Molecular Pharmacology, 1992, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65 ; Bouaboula et al., Eur. J. Biochem., 1993, 214, 173-180).

Les indications thérapeutiques des cannabinoïdes concernent des domaines variés tel que le système immunitaire, le système nerveux central, le système cardiovasculaire ou endocrinien (Hollister, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1-20, Renv and Sinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71-114 et Consroe et Sandyk, In Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, p. 459 Eds L. Murphy and A. Barthe, CRC Press, 1992).

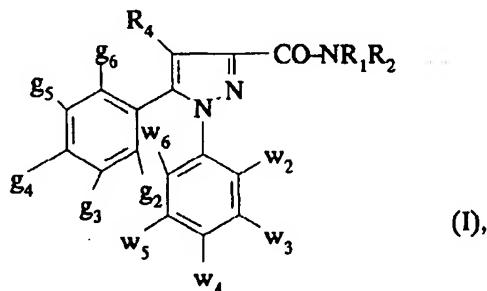
La caractérisation de ce récepteur a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques spécifiques tels que les agonistes WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) ou 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051).

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule :

25

30

35



dans laquelle :

- g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore, de brome ou d'iode, un (C_1 - C_3)alkyle, un (C_1 - C_3)alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g_4 peut également représenter un groupe phényle ;

- R_1 représente un (C_1 - C_6)alkyle ou un hydrogène ;

- R_2 représente $-NR_3R_5R_6$ ou $-NR_5R_6$;

- R_3 représente un (C_1 - C_6)alkyle ou R_3 forme un pont avec un des atomes du radical hétérocyclique formé par NR_5R_6 ;

- R_4 représente l'hydrogène ou un (C_1 - C_6)alkyle ;

- R_5 représente l'hydrogène ou un (C_1 - C_6)alkyle et R_6 représente l'hydrogène, un (C_1 - C_6)alkyle, un phényle, un (C_3 - C_6)cycloalkyle ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C_1 - C_6 , un benzyle, un phényle, un hydroxyle, un alcoxy en C_1 - C_6 , un halogène ;

à la condition que lorsque R_2 représente NR_5R_6 , R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique autre qu'un radical saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C_1 - C_3)alkyl, un hydroxyle ou un benzyle ;

leurs sels ou leurs solvates.

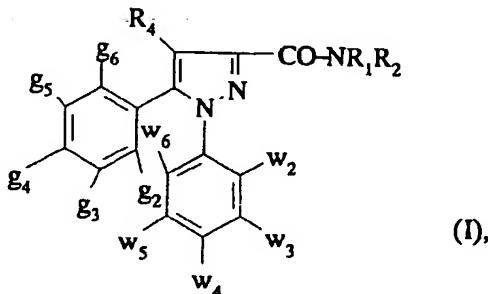
Par (C_1 - C_3)alkyle, (C_1 - C_5)alkyle, (C_1 - C_6)alkyle, on entend des alkyles droits ou ramifiés, respectivement en C_1 - C_3 , C_1 - C_5 ou C_1 - C_6 . Les groupes alkyles préférés sont les groupes méthyle, éthyl, propyle et isopropyl.

Par radical hétérocyclique saturé ou insaturé de 5 ou 10 chaînons, on entend un radical hétérocyclique

non aromatique mon , di ou tricyclique, condensé ou ponté, pouvant contenir un deuxième hétéroatome tel qu' l'azote, l'oxygène ou le soufre. Ces radicaux comprennent en particulier les radicaux suivants : 1-pyroridinylo, 1-pipéridinylo, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyl , 4-thiomorpholinyle, 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-én-2-yle, 2-méthyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-én-2-yle , 2-azaadamant-2-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yle, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yle, 1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-1-yle.

Les sels du composé de formule (I) comprennent les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, l'oxalate, le fumarate, le 2-naphthalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le paratoluènesulfonate ou le mésitylènesulfonate.

Avantageusement, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore, de brome ou d'iode, un (C₁-C₃)alkyle, un (C₁-C₃)alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g₄ peut également représenter un groupe phényle ;
- R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ;
- R₂ représente -NR₃R₅R₆ ou -NR₅R₆ ;
- R₃ représente un (C₁-C₆)alkyle ou R₃ forme un pont avec un des atomes du radical hétérocyclique formé par NR₅R₆ ;
- R₄ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle ;
- R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C₁-C₆, un benzyle, un phényle, un hydroxyde, un alcoxy en C₁-C₆, un halogène ;

à la condition que lorsque R₂ représente NR₅R₆, R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique autre qu'un radical saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C₁-C₃)alkyle, un hydroxyde ou un benzyle ;

leurs sels ou leurs solvates.

Dans la formule (I) ci-dessus, de préférence au moins un des substituants w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ est autre que l'hydrogène.

Les composés (I) dans lesquels au moins un des substituants w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ est choisi parmi un chlore et un méthyle, sont préférés.

Particulièrement préférés sont les composés dans lesquels w₂, w₄ et g₄ sont des atomes de chlore.

Les composés (I) dans lesquels R₄ est H, méthyle ou éthyle sont préférés.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux dans lesquels w₂, w₄ et g₄ représentent chacun un chlore, R₁ représente l'hydrogène, R₄ représente un méthyle ou un éthyle, et R₂ à l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour (I).

D'autres composés (I) préférés selon l'invention sont ceux dans lesquels g₄ est un chlore ou un méthyle, w₃ et w₄ ou w₂ et w₅ sont choisis parmi chlore et méthyle, R₁ représente un méthyle, un éthyle ou un propyle, R₄ est l'hydrogène et R₂ à l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour (I).

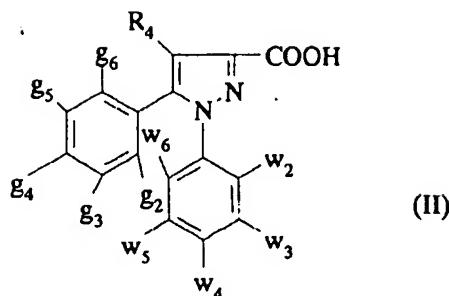
Les composés (I) dans lesquels R₂ représente un radical hétérocyclique monoinsaturé à 5, 6 ou 7 chaînons sont préférés.

Plus particulièrement, les composés (I) préférés sont ceux dans lesquels R₂ représente un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation d'un composé (I), des sels et de leurs solvates, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acid pyrazole-3-carboxylique de formule :

5

10



dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I), et éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylque en C_1 - C_4 dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-N-oxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Une variante au mode opératoire consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à la faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Le composé de formule (I) ainsi obtenu est isolé, sous forme de base libre ou de sel ou de solvate, selon les techniques conventionnelles.

Lorsque le composé de formule (I) est isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou d'ammonium, la triéthylamine ou un carbonate ou bicarbonate alcalin tel que le carbonate ou le bicarbonate de sodium ou de potassium, et transformée dans un autre sel comme le méthanesulfonate, le fumarate ou le 2-naphthalènesulfonate.

Lorsque le composé (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthyllique ou dans l'acétone, avec une solution de l'acide dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente $-NR_3R_5R_6$ et R_3 représente un (C_1 - C_6)alkyle s'obtiennent préférentiellement par réaction d'un halogénure d'alkyle (R_3Hal) dans lequel l'alkyle est en C_1 - C_6 et l'halogène est choisi parmi le brome ou l'iode avec un composé de formule (I) dans lequel R_2 représente $-NR_5R_6$.

Les composés de formule (I) dans lesquels R_2 représente $-NR_3R_5R_6$, et R_3 forme un pont avec un des atomes du radical hétérocyclique formé par NR_5R_6 s'obtiennent par action d'un composé de formule :



sur un dérivé fonctionnel de l'acide pyrazole-3-carboxylique de formule (II).

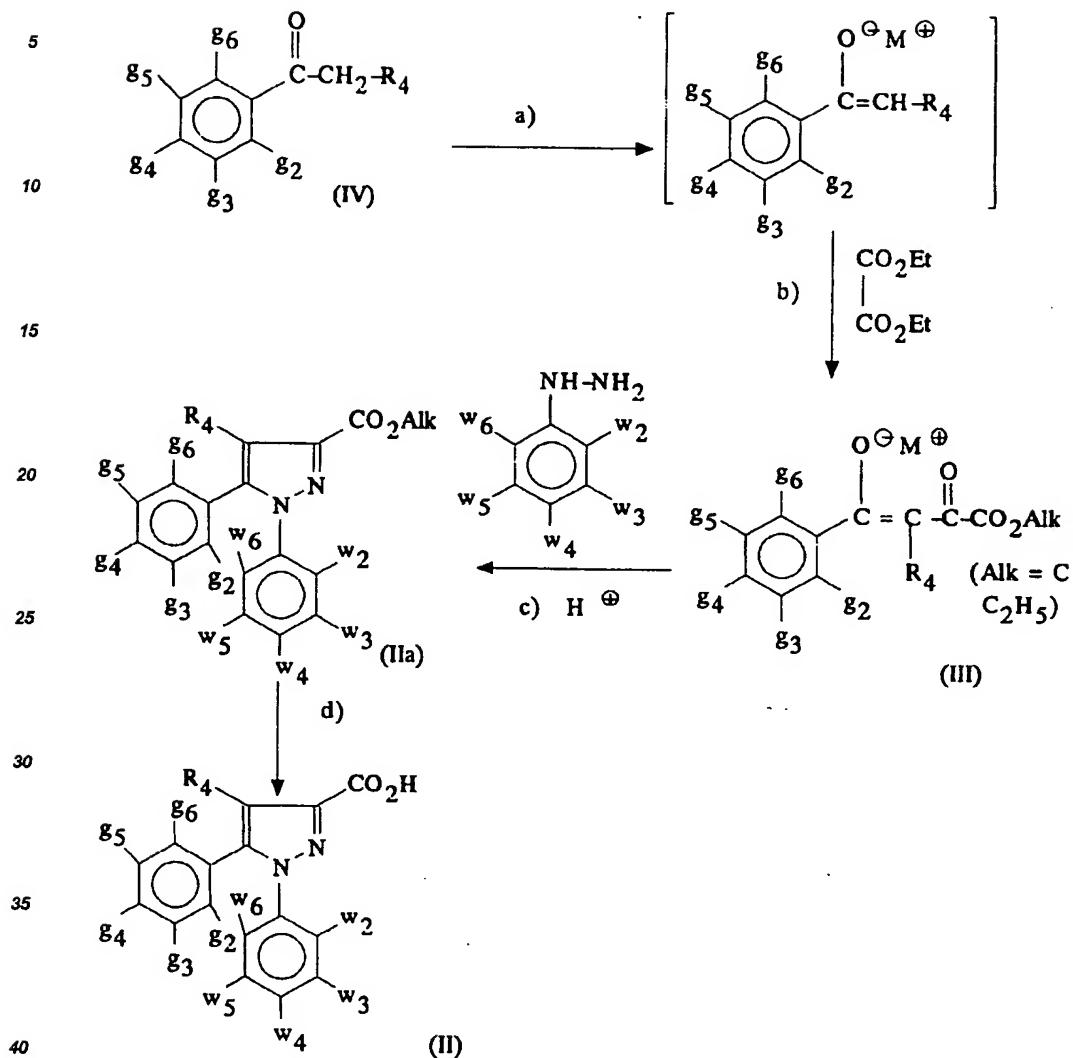
L'acide de formule (II) utilisé comme composé de départ pour le procédé de la présente invention peut être préparé selon des méthodes classiques.

Selon un mode opératoire préférentiel, les dérivés de l'acide pyrazole-3-carboxylique de formule (II) peuvent être synthétisés à partir des esters correspondants.

Lorsque R_4 est H ou un groupe méthyle, lesdits esters sont synthétisés en appliquant la méthode décrite dans Berichte, 1887, 20, 2185 ; ils permettent de préparer les esters dans lesquels R_4 est un alkyle en C_2 - C_5 .

Le schéma réactionnel de préparation des composés (II) via leur ester méthylque ou éthylique ($Alk = CH_3$ ou C_2H_5) est représenté par le SCHEMA 1 ci-dessous.

SCHEMA 1



La première étape a) consiste en la préparation d'un sel de métal alcalin d'un dérivé de l'acétophénone de formule (IV) dans laquelle R_4 et g_2 , g_3 , g_4 , g_5 et g_6 sont tels que définis ci-dessus pour (I) sur lequel est ensuite additionnée, une quantité équimolaire d'oxalate de diéthyle (étape b) pour obtenir le cétoester de formule (III).

Dans le cas où $\text{R}_4 = \text{H}$, le métal alcalin sera préférentiellement le sodium, et le sel du cétoester (III) ($\text{Alk} = \text{CH}_3$) sera obtenu selon la procédure décrite dans Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098 en utilisant le méthylate de sodium dans le méthanol pour effectuer l'étape a).

Dans le cas où $\text{R}_4 = \text{CH}_3$, le métal alcalin sera préférentiellement le lithium, et le sel du cétoester (III) ($\text{Alk} = \text{C}_2\text{H}_5$) sera obtenu selon J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1389 en utilisant le sel de lithium de l'hexaméthyl-disilazane dans l'éther éthylique pour effectuer l'étape a).

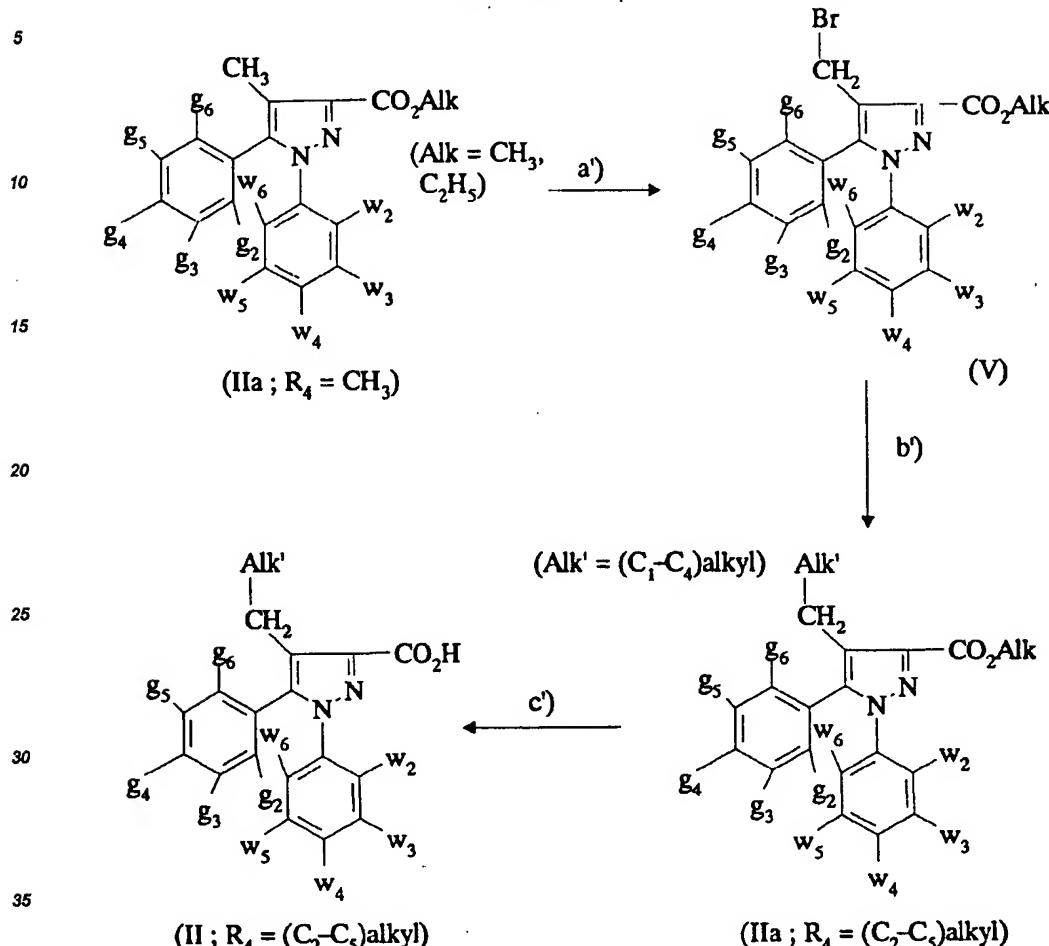
Les sels de métal alcalin (III) ainsi préparés et un excès de dérivé de l'hydrazine sont alors chauffés au reflux d'acide acétique (étape c). Par précipitation dans l'eau au glacé on obtient ainsi les pyrazole-3-esters (IIa).

Ces sels (IIa) sont ensuite transformés en leurs acides (II) par action d'un agent alcalin comme par exemple l'hydroxyde de potassium puis acidification (étape d).

Préférentiellement R_4 représente un alkyle en $\text{C}_2\text{-C}_5$, on utilise le procédé décrit dans le schéma

2 ci-dessous pour la préparation des acides pyrazole-3-carboxylique d' formule (II) :

SCHEMA 2



La première étape a') consiste en la préparation d'un 4-bromométhylpyrazole de formule (V) par action du N-bromosuccinimide sur un ester (IIa) dans lequel R₄ représente un CH₃. La réaction s'effectue dans un solvant comme le tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de dibenzoyle.

L'étape b') consiste en la préparation d'un ester (IIa) dans lequel R₄ représente un (C₂-C₅)alkyle par action d'un organocuprate (Alk')₂CuLi dans lequel Alk' est un alkylique en C₁-C₄ dans un solvant comme l'éther diéthyllique à une température inférieure ou égale à -20°C.

45 Cet ester (IIa) est ensuite transformé en son acide (II) par action d'un agent alcalin comme par exemple l'hydroxyde de potassium puis acidification (étape c').

Les amines HNR₁R₂ sont connues ou préparées par des méthodes connues.

Plus particulièrement on peut obtenir les amines $\text{HNR}_1\text{NR}_5\text{R}_6$ dans lesquelles $\text{R}_1 = \text{H}$ selon le procédé décrit dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423, qui consiste en la réduction d'un dérivé nitroso de formule :

50 dans laquelle R_5 et R_6 sont tels que définis ci-dessus pour (I), par un hydrure tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium. Le dérivé nitroso (VI) s'obtient par réaction d'un composé de formule :

dans laquel R₅ et R₆ sont tels qu'il définit ci-dessus par (I), avec nitrite de sodium en solution aqueuse en présence d'un acide tel que l'acide acétique.

Les composés de formule (VII) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Plus particulièrement on peut obtenir les amines $\text{HNR}_1\text{NR}_2\text{R}_3$ dans lesquelles $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ selon I procédé décrit par Zinner et al. Arch Pharm (Wein) im Ger. 1966, 299, 245-248 et les amines $\text{HNR}_1\text{NR}_2\text{R}_3$ dans

lesquelles $R_1 = (C_2-C_6)alkyl$ selon le procédé décrit dans le brevet DE 2 409 431 à partir des amines $HNR_1NR_2R_3$ dans lesquelles $R_1 = H$.

Le 2-amino-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ène se prépare dans Ion Chem. B r., 1986, 119, 1413-1423.

Le chlorure de 2-amino-2-méthyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-ène se prépare selon Chem. Ber., 1989, 122, 1153.

Le 2-amino-2-azaadamantane se prépare à partir du 2-azaadamantane, via le dérivé nitroso. Le 2-azaadamantane se prépare selon J. Org. Chem., 1981, 46 4953.

Le mésitylénésulfonate du 1-amino-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane se prépare selon J. Heterocyclic Chem., 1980, 17, 1241.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes centraux et/ou périphériques, dans les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents sur des préparations d'organes isolés stimulés électriquement. Ces essais ont été réalisés sur l'iléon de cobaye et sur le vas deferens de souris selon Roselt et al., Acta Physiologica, Scandinavia, 1975, 94, 142-144 et selon Nicolau et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1978, 236, 131-136.

La toxicité des produits selon l'invention est compatible avec leur utilisation en tant que médicament. Ainsi ils peuvent être utilisés pour leur activité psychotrope, notamment pour le traitement des troubles thymiques, des troubles anxieux, des troubles de l'humeur, du vomissement, des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, des neuropathies, de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, de l'épilepsie, des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés en tant que médicament pour le traitement des troubles de l'appétit notamment en tant qu'anorexigène, pour le traitement de la schizophrénie, des troubles délirants, des troubles psychotiques en général, ainsi que des troubles liés à l'utilisation des substances psychotropes.

De plus selon l'invention les composés possèdent une utilité en tant qu'immunomodulateurs, dans la myorelaxation, l'asthme, l'épilepsie, le glaucome, ainsi que dans la chimiothérapie anticancéreuse, dans l'ischémie et l'angor, dans l'hypotension orthostatique et dans l'insuffisance cardiaque.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec au moins un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent également être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent également être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée ou qu'ils libèrent d'un façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Un préparat sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édul-

corant, acalorique d préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique , ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoni-ques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouil-lants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propyléneglycol ou le polyéthylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères éventuelle-ment avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exem-ple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, ont été mesurés en tube capillaire avec un ap-pareil de Tottoli.

Dans les préparations et dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées :

	THF: tétrahydrofurane
20	Ether: éther diéthylique
	Ether Iso : éther diisopropylique
	EtOH : éthanol
	AcOEt : acétate d'éthyle
	Et : éthyle
25	nPr : n-propyle
	Ph : phényle
	Me : méthyle
	MeOH : méthanol
	DCM: dichlorométhane
30	KOH : potasse
	AcOH : acide acétique
	HCl : acide chlorhydrique
	NaCl : chlorure de sodium
	TA : température ambiante
35	F: point de fusion.

Préparations

Préparation 1.1

40 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A) Sel de lithium du 4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-4-oxydo-2-oxobut-3-énoate d'éthyle.

On ajoute, sous atmosphère d'azote, 125 ml d'une solution 1M du sel de lithium de l'hexaméthyldisi-lazane dans le THF, à 500 ml d'éther. On refroidit à -78°C et ajoute, goutte à goutte, une solution de 21 g de 4-chloropropiophénone dans 100 ml d'éther. Après 45 minutes d'agitation, on ajoute rapidement 19,2 ml d'oxalate d'éthyle et laisse 16 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'éther et sèche sous vide. On obtient 12,6 g du produit attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une solution de 12,6 g du sel de lithium obtenu à l'étape précédente dans 70 ml d'EtOH on ajoute 9,8 g de 2,4-dichlorophénylhyclazine et laisse 16 heures sous agitation à TA. On filtre le précipité formé, lave à l'EtOH puis à l'éther et sèche sous vide. On obtient 12,6 g d'hydrazone que l'on dissout dans 100 ml d'AcOH. On chauffe à reflux pendant 24 heures puis verse le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau glacée. On extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magné-sium et évapore sous vide. On obtient 9,6 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso. F = 124°C.

C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

A une soluti on d 9,6 g de l' ester obtenu à l'étape précédente dans 70 ml de MeOH on ajout un solution de 3,3 g d KOH dans 70 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 3 h ures. On verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'eau glacé , acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution à 10 % d'HCl, filtr le précipité

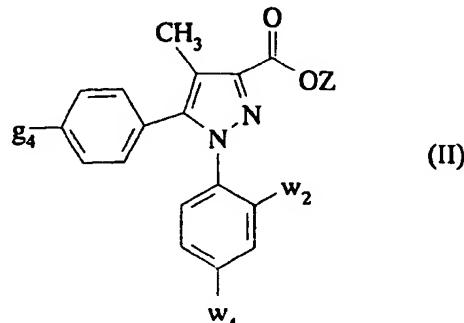
formé, lave à l'eau et sèche sous vide. On obtient 8,8 g de l'acide attendu. F = 211°C.

En procédant selon la préparation 1 ci-dessus, on prépare les esters et acides décrits dans le tableau 1 ci-dessous et utiles pour la synthèse des dérivés décrits dans le tableau 3.

5

TABLEAU 1

10



15

20

25

30

Préparation	w2	w4	g4	Z = H F°C	Z = Et F°C
1.2	Cl	Cl	Me	174	131
1.3	Me	Cl	Me	178	109
1.4	Cl	Me	Me	170	
1.5	Me	Cl	Cl	188	112
1.6	Cl	Me	Cl	206	

Préparation 1.7

35

Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-pyrazole-3-carboxylique.

A) Sel de sodium du 4-(4-chlorophényl)-4-oxydo-2-oxo-but-3-énoate de méthyle.

12 g de sodium sont dissous dans 250 ml de méthanol anhydre. On ajoute ensuite un mélange de 64,6 ml de 4-chloroacétophénone et 67,1 ml d'oxalate de diéthyle dans 600 ml de méthanol en maintenant la température inférieure à 10°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures puis on ajoute 1 l d'éther sec. On agite encore pendant 20 minutes, filtre, lave le précipité à l'éther et le séche sous vide pour obtenir 74,6 g du sel de sodium attendu.

B) Ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxylique.

Une suspension de 26,3 g du sel de sodium obtenu précédemment et 23,5 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine dans 250 ml d'acide acétique est chauffée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 250 g de glace, les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau et séchés sous vide pour fournir 26,3 g d'ester. F = 167°C.

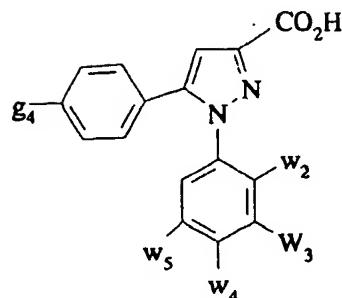
C) Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxylique.

Une solution de 3,70 g de KOH dans 35 ml d'eau est ajoutée à une solution de 10,0 g d'ester obtenu précédemment dans 35 ml de méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, refroidi à température ambiante et versé dans 100 ml d'eau puis neutralisé par une solution d'HCl à 5 %. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau puis au pentane et séchés sous vide. On obtient 9,50 g d'acide. F = 185°C.

En procédant selon la préparation 1.7 ci-dessus on prépare les acides décrits dans le tableau 2 ci-dessous.

55

TABLEAU 2



Préparation	w ₂	w ₃	w ₄	w ₅	g ₄	F°C
1.8	H	Cl	I	H	Me	140
1.9	H	Me	H	Me	Me	239
1.10	Me	H	Cl	H	Me	134
1.11	Me	H	Me	H	Me	189
1.12	Me	H	H	Me	Me	206
1.13	H	Cl	Me	H	Me	161
1.14	H	Me	Me	H	Me	199
1.15	Cl	Cl	Cl	H	Me	235
1.16	H	Me	Me	H	Cl	189
1.17	Me	H	H	Me	Cl	206
1.18	H	Cl	Me	H	Cl	143

35 Préparation 1.19

Acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique.

40 A une solution de 1,62 g de l'ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique décrit dans la préparation 1.1, étape B dans 20 ml de CCl₄ on ajoute 0,70 g de N-bromosuccinimide et une pointe de spatule de peroxyde de benzoyle. Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures puis le précipité blanc est filtré, le filtrat est lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 2,20 g de mousse jaune que l'on cristallise dans l'éther iso pour obtenir 1,00 g de cristaux blancs, F = 108°C.

45 B) Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

50 A une suspension de 0,34 g de bromure cuivreux dans 20 ml d'éther éthylique refroidie à -20°C sous azote, on ajoute goutte à goutte 2,97 ml d'une solution de 1,6 M de méthyllithium dans l'éther. On agite encore 15 minutes à -20°C puis on refroidit à -40°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 1,00 g de l'ester obtenu dans l'étape précédente dans 20 ml d'éther. On laisse lentement revenir à TA et agite encore 3 heures avant d'hydrolyser par 50 ml de solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait à l'éther et lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,82 g de solide vert pâle que l'on chromatographie sur colonne de silice en éluant par le mélange AcOEt/hexane (15/85 ; v/v). On obtient 0,35 g de cristaux blancs, F = 105°C.

55 C) Acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

Une solution de 0,78 g de pass dans 20 ml d'eau est ajoutée à une solution de 2,35 g d'ester obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de méthanol et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange est coulé sur 100 ml d'eau glacée puis acidifié à pH = 1 par addition d'HCl à 10 %. L'acide blanc

obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 2,58 g de l'acide attendu, F = 215°C.

Préparation 1.20

5 Acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-pentyipyrazole-3-carboxylique.

A une suspension de 2,04 g d'iodure cuivreux dans 20 ml d'éther éthylique refroidie à -40°C sous azote, on ajoute goutte à goutte 13,2 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane. On refroidit à -70°C et ajoute goutte à goutte une solution de 1,50 g d'ester méthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-bromométhylpyrazole-3-carboxylique obtenu selon la Préparation 1.19 dans 20 ml d'éther. On laisse lentement revenir à TA et agite encore 3 heures avant d'hydrolyser par 50 ml de solution saturée de NH₄Cl. Le mélange est extrait à l'éther et lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants on obtient 1,37 g d'huile visqueuse que l'on chromatographie sur colonne de silice en éluant par le mélange AcOEt/hexane (10/90; v/v). On obtient 0,42 g d'huile visqueuse (mélange d'esters méthyliques et butyliques). Une solution de 0,24 g de potasse dans 15 ml d'eau est ajoutée à une solution de 0,42 g du produit précédent dans 15 ml de méthanol et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange est coulé sur 100 ml d'eau glacée puis acidifié à pH = 1 par addition d'HCl à 10 %. Le solide blanc est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,39 g de l'acide attendu, F = 187°C.

Préparation 2.1.

20

Chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

A) 1-Nitroso-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

25

On refroidit à 0°C une solution de 2,0 ml de 1,2,3,6-tétrahydropyridine dans 6 ml d'eau et ajoute 16 ml d'AcOH puis, goutte à goutte, une solution de 9,1 g de nitrite de sodium dans 20 ml d'eau. On laisse 16 heures sous agitation à TA puis extrait au DCM, lave par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,34 g d'huile jaune que l'on utilise telle quelle à l'étape suivante.

B) Chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

30

On refroidit à 0°C une solution de 2,34 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 80 ml d'éther et ajoute, goutte à goutte, une suspension de 2,38 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 60 ml d'éther. On chauffe à reflux pendant 3 heures puis refroidit le mélange réactionnel à 0°C et ajoute 2,3 ml d'eau puis 2,3 ml d'une solution aqueuse à 15 % de NaOH et enfin 6,9 ml d'eau. On filtre le précipité formé, lave ce dernier à l'éther puis reprend le filtrat à l'éther, lave par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On dissout l'huile obtenue dans 15 ml d'éther et ajoute goutte à goutte une solution saturée d'HCl gazeux dissout dans l'éther jusqu'à pH = 1. On filtre le précipité blanc formé, lave à l'éther et sèche sous vide. On obtient 1,84 g du chlorhydrate attendu. F = 142°C.

35

Il est à noter que l'étape de réduction par LiAlH₄ peut présenter un temps d'amorçage assez long puis démarre rapidement de façon très exothermique.

40

Préparation 2.2 à 2.14

45

La 1-amino-4-phénylpipéridine (F = 65°C), le chlorhydrate de 1-amino-3-azabicyclo(3.2.2)nonane (F = 210°C), les cis et trans 1-amino-3,5-diméthylpipéridines (liquide), la 1-amino-3,3-diméthylpipéridine (liquide), la 1-amino-4-méthoxypipéridine (F = 147°C), le chlorhydrate de 1-amino-8-azabicyclo(4.3.0)non-3-ène (F = 84°C), le chlorhydrate de 1-amino-8-azaspiro(4.5)décane (F = 102°C), le 2-amino-2-azaadamantane (F = 90°C), la cyclohexylhydrazine (liquide) et la 1-méthyl-1-cyclohexylhydrazine (liquide) sont préparés au départ des amines correspondantes selon le mode opératoire décrit aux étapes A et B de la Préparation 2.1. La 1,1-diéthylhydrazine et la 1,1-dipropylhydrazine sont préparées à partir des nitrosamines correspondantes selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 2.1.

50

Préparation 2.15

55

1-Ethylamino-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

A) 1-Méthylèneimino-1,2,3,6-tétrahydropyridin .

A 22 g d'1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine (préparation 2.1), on ajoute goutte à goutte 100 ml de solution aqueuse de formaldéhyde à 37 % puis on agite à TA pendant 3 heures. Le mélange est saturé en NaOH solide à 0°C, puis extrait à l'éther. La phase éthérale est séchée sur MgSO₄ et les solvants évaporés.

Par distillation sous vide on recueille 6,5 g du produit attendu ($E_b = 50\text{--}55^\circ\text{C}$ sous 20 mmHg).

B) 1-Ethylamino-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

Une solution de 3,25 g d'1-méthylèneimino-1,2,3,6-tétrahydropyridine obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de toluène est ajoutée goutte à goutte à 14 ml d'une solution 3M de bromure de méthylmagnésium dans le THF en chauffant le mélange à 60°C. À la fin de l'addition on chauffe 2 heures à reflux puis on refroidit et coule le mélange sur 35 g de glace additionnée de 6,7 ml d'HCl concentré. On concentre sous vide, et ajoute goutte à goutte à 0°C au résidu obtenu, 11 ml de NaOH à 30 %. Le mélange est extrait à l'éther et la phase organique séchée sur MgSO_4 et évaporée sous vide. On obtient 2,80 g du produit attendu (huile)

10 RMN à 200 MHz dans le DMSO

1 ppm : t : 3H
2,11-2,22 ppm : m : 2H
2,67-2,80 ppm : m : 4H
3,13 ppm : s : 2H
15 5,59-5,73 ppm : m : 2H

Préparation 2.16

Chlorhydrate de 1-méthylamino-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

20 Une solution de 0,38 g de LiAlH_4 dans 15 ml d'éther refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g de 1-méthylèneimino-1,2,3,6-tétrahydropyridine obtenu à la Préparation 2.15 étape A dans 10 ml d'éther, puis on chauffe à reflux 12 heures. Le mélange est hydrolysé à 0°C par addition successive de 0,38 ml d'eau, 0,38 ml de NaOH à 15 % et 1,13 ml d'eau. Le mélange est filtré, et le filtrat est évaporé sous vide puis dissout dans 10 ml d'acétone. On ajoute goutte à goutte une solution saturée d'HCl dans l'éther jusqu'à pH acide, puis décante l'huile obtenue et la sèche sous vide. On obtient 2,10 g de solide blanc, $F = 107^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique.

30 A une suspension de 8,8 g de l'acide obtenu à la Préparation 1.1 dans 90 ml de toluène on ajoute 5 ml de chlorure de thionyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide à siccité le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 90 ml de toluène et évapore de nouveau sous vide. On obtient 8 g de chlorure d'acide attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) Chlorhydrate de N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

35 On refroidit à 0°C une solution de 0,59 g de chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine (obtenu à la préparation 2.1), 1,45 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM et ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,32 g du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényle)-1-(2,4-dichlorophényle)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM. On laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA puis verse sur 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 1,0 g de mousse incolore que l'on dissout dans 15 ml d'éther et ajoute goutte à goutte, une solution saturée d'HCl gazeux dans l'éther jusqu'à pH = 1. On filtre le précipité blanc formé, le lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 0,55 g du chlorhydrate attendu. $F = 200^\circ\text{C}$ (décomposition).

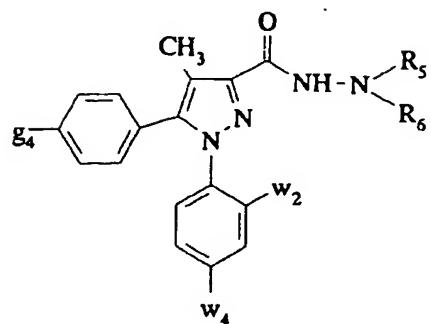
40 En procédant selon l'exemple 1 on prépare les produits décrits dans le tableau 3 ci-après :

TABLEAU 3

5

10

15



20

25

30

35

40

45

Exemple	w ₂	w ₄	g ₄	$\text{--N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$	F°C	Scl
2	Cl	Cl	Cl	 	154	HCl
3	Cl	Cl	Cl		156	HCl
4	Cl	Cl	Cl		144	HCl
5	Cl	Cl	Cl		184	HCl Isomère moins polaire

50

55

TABLEAU 3 (suite)

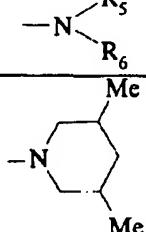
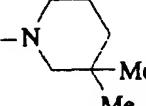
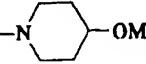
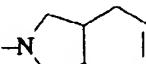
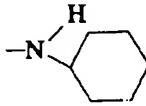
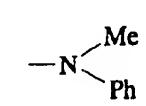
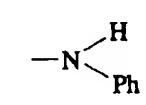
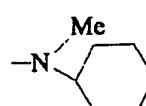
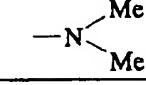
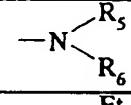
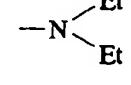
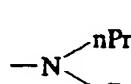
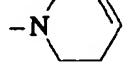
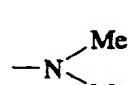
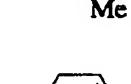
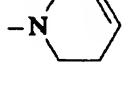
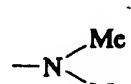
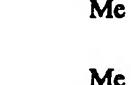
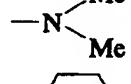
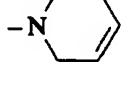
	Exemple	w ₂	w ₄	g ₄	$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_6 \end{array}$	F°C	Sel
5	6	Cl	Cl	Cl		172	HCl Isomère plus polaire
10	7	Cl	Cl	Cl		195	HCl
15	8	Cl	Cl	Cl		147	
20	9	Cl	Cl	Cl		216	HCl
25	10	Cl	Cl	Cl		144	HCl
30	11	Cl	Cl	Cl		147	HCl
35	12	Cl	Cl	Cl		163	
40	13	Cl	Cl	Cl		102	
45	14	Cl	Cl	Cl		138	HCl
50	15	Cl	Cl	Cl		214	HCl

TABLEAU 3 (suite)

	Exemple	w ₂	w ₄	g ₄		F°C	Sel
5	16	Cl	Cl	Cl		216	HCl
10	17	Cl	Cl	Cl		167	HCl
15	18	Cl	Cl	Me		187	HCl
20	19	Cl	Cl	Me		210	HCl
25	20	Me	Cl	Me		167	HCl
30	21	Me	Cl	Me		213	HCl
35	22	Cl	Me	Me		208	HCl
40	23	Me	Cl	Cl		189	HCl
45	24	Me	Cl	Cl		213	HCl
50	25	Cl	Me	Cl		212	HCl
	26	Cl	Cl	Cl		235	

55 EXEMPLE 27

N-Ethyl-N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamid .

Préparé selon l'exemple 1, en remplaçant le chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridin par la 1-éthylamino-1,2,3,6-tétrahydropyridine (préparation 2.15). F = 109°C.

EXEMPLE 28

5 N-Méthyl-N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

Préparé selon l'exemple 1, en remplaçant le chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine par la 1-méthylamino-1,2,3,6-tétrahydropyridine (préparation 2.16). F = 138°C.

10 EXEMPLE 29

Chlorhydrate de N-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxamide.

15 A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxylique.

A une suspension de 9,50 g de l'acide obtenu à la Préparation 1.7 dans 100 ml de toluène on ajoute 5,8 ml de chlorure de thionyle et chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore sous vide à siccité le mélange réactionnel, reprend le résidu dans 50 ml de toluène et évapore sous vide le solvant. On obtient 8,28 g de chlorure d'acide attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

20 B) Chlorhydrate de N-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 1 à partir de 1-amino-2,6-diméthylpipéridine et du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)pyrazole-3-carboxylique. F = 195°C.

25 EXEMPLE 30

Iodure de 1-méthyl-1-[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamido]pipéridinium et chlorure de 1-méthyl-1-[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamido]pipéridinium.

30 A) N-(pipéridin-1-yl)-5-(4-dichlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-pyrazole-3-carboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 1 à partir de 1-aminopipéridine et du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique. F = 148°C.

35 B) Iodure de 1-méthyl-1-[5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamido]pipéridinium.

A une solution de 0,23 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml d'acétone on ajoute 0,35 g d'iodure de méthyle et chauffe à reflux pendant 24 heures. On évapore sous vide le solvant et reprend le résidu à l'éther. On filtre le précipité formé, le lave à l'éther et le séche sous vide. On obtient 0,16 g de l'iodure attendu. F = 136°C (décomposition).

40 C) Chlorure de 1-méthyl-1-(5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamido)pipéridinium.

Une solution de 0,50 g de l'amide obtenu à l'étape A) dans 3,00 g d'iodure de méthyle est agitée à TA pendant 72 heures. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris dans un mélange MeOH-H₂O (10/90 ; v/v) et éluté avec le même mélange sur une colonne de résine Amberlite IRA400.HCl. Le produit obtenu est cristallisé dans un mélange éther-éther iso. On obtient 0,26 g de solide blanc, F = 210°C.

EXEMPLE 31

50 Mésitylènesulfonate de N-(5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamido)quinuclidinium.

3 ml d'une solution 1M d'éthylate de sodium dans l'éthanol sont évaporés à sec sous vide et le résidu blanc obtenu est repris dans 7 ml de THF anhydre. A cette solution on ajoute 1,00 g de mésitylènesulfonate de 1-aminoquinuclidinium (préparé selon J. Het rocycl. Chem. 1980, 17, 1241) et agite 2 heures à TA puis on ajoute

55 1,2 g de l'ester décrit dans la préparation 1.1, étape B et agit le mélange à TA pendant 5 jours. Le solid résiduel est filtré, les aux-mères sont évaporées et le résidu est pris dans 15 ml de DCM. Cette solution est lavé par une solution d'HCl 0,1N puis une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation sous vide on obtient un solide blanc que l'on recristallise dans un mélange éther iso/acétone (90/10; v/v). On

obtient 70 mg d solide cristallisé, F = 154°C.

EXEMPLE 32

5 Chlorhydrate de N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxylique.

10 A une suspension de 2,58 g de l'acide obtenu à la préparation 1.19 dans 20 ml de toluène on ajoute 1,43 ml de chlorure de thionyle, et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est repris dans 20 ml de toluène que l'on évapore sous vide (deux fois de suite). On obtient 2,28 g du chlorure d'acide attendu.

B) Chlorhydrate de N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

15 Une solution de 0,61 g du chlorure d'acide précédent dans 10 ml de DCM est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,21 g de chlorhydrate de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine et 0,43 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 3 heures puis il est versé dans 100 ml d'eau glacée. La phase organique est extraite au DCM et lavée à l'eau puis par une solution de NaCl saturée et séchée sur MgSO₄. Par évaporation des solvants on obtient un produit brut que l'on purifie par cristallisation dans l'éther iso. On obtient 0,35 g du composé attendu. A une solution de 0,35 g de ce composé dans 10 ml d'éther on ajoute goutte à goutte une solution d'HCl gazeux dans l'éther jusqu'à pH acide. Le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 0,27 g du chlorhydrate attendu, F = 205°C (décomposition).

EXEMPLE 33

25 N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-pentylpyrazole-3-carboxamide.

A) Chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-pentylpyrazole-3-carboxylique.

30 A une suspension de 0,39 g de l'acide obtenu à la préparation 1.20 dans 8 ml de toluène on ajoute 0,50 ml de chlorure de thionyle, et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec sous vide et le résidu est repris dans 20 ml de toluène que l'on réévapore sous vide (deux fois de suite). On obtient ainsi 0,44 g du chlorure d'acide attendu.

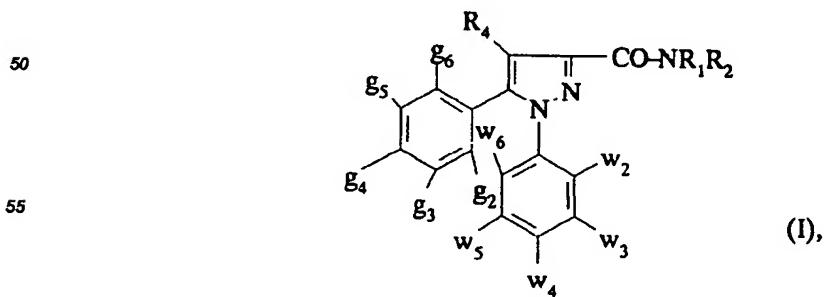
B) N-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-pentylpyrazole-3-carboxamide.

35 Une solution de 0,22 g du chlorure d'acide précédent dans 8 ml de DCM est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,061 g de 1-amino-1,2,3,6-tétrahydropyridine et 0,079 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 16 heures puis il est versé dans 100 ml d'eau glacée. La phase organique est extraite au DCM et lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl et séchée sur MgSO₄. Par évaporation des solvants on obtient un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (8/92 ; v/v) puis cristallisation dans l'éther iso. On obtient 0,12 g du produit attendu, F = 150°C.

Revendications

45

1. Un composé de formule :

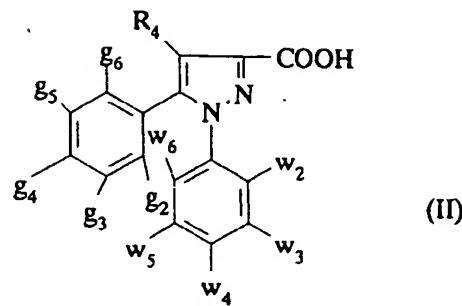


dans laquelle :

- g_2, g_3, g_4, g_5, g_6 et w_2, w_3, w_4, w_5, w_6 sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore, de brome ou d'iode, un (C_1-C_3) alkyle, un (C_1-C_3) alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g_4 peut également représenter un groupe phényle ;
- 5 - R_1 représente un (C_1-C_6) alkyle ou un hydrogène ;
- R_2 représente $-NR_3R_5R_6$ ou $-NR_5R_6$;
- R_3 représente un (C_1-C_6) alkyle ou R_3 forme un pont avec un des atomes du radical hétérocyclique formé par NR_5R_6 ;
- R_4 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_5) alkyle ;
- 10 - R_5 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle et R_6 représente l'hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle, un phényle, un (C_3-C_8) cycloalkyle ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle en C_1-C_6 , un benzyle, un phényle, un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_6 , un halogène ;
- 15 à la condition que lorsque R_2 représente NR_5R_6 , R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique autre qu'un radical saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C_1-C_3) alkyle, un hydroxyle ou un benzyle ; ses sels et leurs solvates.
- 20 2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel au moins un des substituants $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$ et g_6 est autre que l'hydrogène.
- 3. Un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel au moins un des substituants $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$ et g_6 est choisi parmi un chlore et un méthyle.
- 25 4. Un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel w_2, w_4 et g_4 sont des atomes de chlore.
- 5. Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R_4 est H, méthyle ou éthyle.
- 30 6. Un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel w_2, w_4 et g_4 représentent chacun un chlore, R_1 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle ou un éthyle, et R_2 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1.
- 35 7. Un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel g_4 est un chlore ou un méthyle, w_3 et w_4 ou w_2 et w_5 sont choisis parmi un chlore et un méthyle, R_1 représente un méthyle, un éthyle ou un propyle, R_4 est l'hydrogène et R_2 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1.
- 40 8. Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel R_2 représente un radical hétérocyclique monoinsaturé à 5, 6 ou 7 chaînons.
- 9. Un composé de formule (I) selon la revendication 8 dans lequel R_2 représente un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle.
- 45 10. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et de leurs solvates, caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide pyrazole-3-carboxylique de formule :

5

10



15

dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, et en ce qu'on transforme éventuellement le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels ou de leurs solvates.

20

11. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, contenant de 0,5 à 1000 mg de principe actif.

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 94 40 2890

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 17, 25 Avril 1977, Columbus, Ohio, US; abstract no. 120940d, S.A. KHATTAB ET AL. 'Structure of the diazonium coupling products of gamma-phenyl-delta-butenolide.' page 512 ; colonne 2 ; * abrégé et Chemical Abstracts, CHEMICAL SUBSTANCES, 10th Collective Index, vol. 86-95, 1977-1981, pages 45528CS, 45530CS, 45536CS, 45538CS: RN [62160-96-7], [62160-97-8], [62160-95-6], [62160-94-5] * & J. CHEM. ENG. DATA, vol.22, no.1, 1977 pages 104 - 110</p> <p>---</p>	1-3,5	C07D231/14 C07D401/12 A61K31/415 C07D403/12 C07D453/02
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 59, no. 3, 5 Août 1963, Columbus, Ohio, US; A. MUSTAFA ET AL. 'Behavior of the hetero ring in gamma-phenyl-delta- butenolide derivatives towards hydrazines. Acid rearrangement of 4-phenyl-hydrazono-2-phenyloxazolin-5-one.' colonne 2815H ; * abrégé et Chemical Abstracts, SUBJECTS, 7th Collective Index, vol. 56-65, 1962-1966, page 19080 S: colonne 1 * & CAN. J. CHEM., vol.41, no.7, 1963 pages 1813 - 1818</p> <p>---</p>	1,5	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)</p> <p>C07D</p>
A	<p>EP-A-0 445 781 (STERLING DRUG INC.) * page 31; revendication 1 * * page 5, ligne 35 - ligne 36 *</p> <p>---</p>	1-9,11	
A	<p>US-A-3 449 350 (G.N. WALKER) * colonne 1, ligne 33 - ligne 48 * * colonne 2, ligne 3 - ligne 15 *</p> <p>---</p>	1-9,11	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		21 Mars 1995	Fink, D
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêté-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 94 40 2890

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CL6)
A	EP-A-0 477 049 (SANOFI) * page 42 - page 47; tableau 12 * * page 3, ligne 34 - ligne 36 * -----	1-9,11	
P,X	EP-A-0 576 357 (ELF SANOFI) * le document en entier * -----	1-9,11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	21 Mars 1995	Fink, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrêté-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire			